

+852 2827 5309

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480007682.3

[51] Int.Cl.

C07D 277/46 (2006.01)
 C07D 277/48 (2006.01)
 C07D 277/56 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01)
 C07D 417/06 (2006.01)
 A61K 31/426 (2006.01)

[43] 公开日 2006年4月19日

[11] 公开号 CN 1761655A

[51] Int.Cl. (续)

A61K 31/427 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01)

[22] 申请日 2004.1.27

[21] 申请号 200480007682.3

[30] 优先权

[32] 2003. 1.27 [33] US [31] 60/442,509
 [32] 2003. 3.31 [33] US [31] 60/458,369
 [32] 2003. 11. 6 [33] US [31] 60/517,377
 [86] 国际申请 PCT/JP2004/000708 2004. 1. 27
 [87] 国际公布 WO2004/067521 英 2004. 8. 12
 [85] 进入国家阶段日期 2005. 9. 21
 [71] 申请人 安斯泰来制药有限公司

地址 日本东京都

[72] 发明人 井上隆幸 东条隆 森田真正
 大久保充 吉原耕生 永岛亮

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 段晓玲

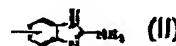
权利要求书 8 页 说明书 236 页

[54] 发明名称

噻唑衍生物及其作为 VAP - 1 抑制剂的用途

[57] 摘要

一种可用作血管粘附蛋白 - 1 (VAP - 1) 抑制剂的式(I)化合物或其药学上可接受的盐: R¹ - NH - X - Y - Z(I), 其中 R¹ 是酰基; X 是衍生自任选取代的噻唑的二价残基; Y 为化学键、低级亚烷基或 - COHN - ; Z 为式(II)或(III)基团, 其中 R² 是规定的取代基, 所述化合物用于预防或治疗 VAP - 1 相关疾病、尤其是黄斑水肿。



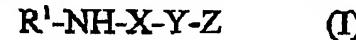
+852 2827 5309

200480007682.3

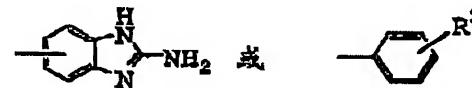
权利要求书

第1/8页

1. 一种下式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



5 其中

 R^1 为酰基; X 是衍生自任选取代的噻唑的二价残基; Y 为化学键、低级亚烷基、低级亚烯基或 $-CONH-$; Z 为下式基团:其中 R^2 为下式基团: -A-B-D-E

其中 A 为化学键、低级亚烷基、-NH-或-SO2-;

B 为化学键、低级亚烷基、-CO-或-O-;

D 为化学键、低级亚烷基、-NH-或-CH2NH-;

15 E 为任选保护的氨基、-N=CH2、



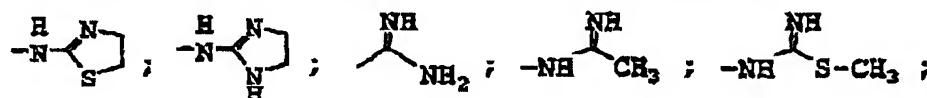
其中

 Q 为-S-或-NH-;20 R^3 为氢、低级烷基、低级烷硫基或 $-NH-R^4$, 其中 R^4 为氢、-NH2 或低级烷基。2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Z 为下式基团:其中 R^2 为下式基团:

200480007682.3

权利要求书 第2/8页

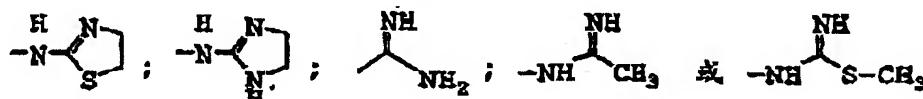
(其中 G 为化学键、-NHCOCH₂-或低级亚烷基, R⁴ 为氢、-NH₂ 或低级烷基); -NH₂; -CH₂NH₂; -CH₂ONH₂; -CH₂ON=CH₂;



5 3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R² 为下式基团:



(其中 G 为化学键、-NHCOCH₂-或低级亚烷基, R⁴ 为氢或低级烷基); -CH₂NH₂; -CH₂ONH₂; -CH₂ON=CH₂;



10

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 是烷基酰基, X 是衍生自噻唑的二价残基并任选被甲基磺酰基苯基取代。

15

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐为

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

N-{4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

20

N-{4-[2-(4-{[肼基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(甲基磺酰基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺,

N-{4-[2-(4-{[肼基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺, 或

N-(4-{2-[4-(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]乙基}-1,3-噻

+852 2827 5309

200480007682.3

权 利 要 求 书 第3/8页

唑-2-基)乙酰胺;

或者它们的药学上可接受的盐。

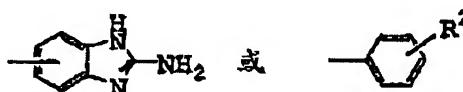
6. 用作为药物的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

7. 一种药用组合物，该组合物包含作为活性成分的权利要求1
5 的化合物或其药学上可接受的盐。

8. 一种制备下式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法:



其中

 R^1 为酰基;10 X 是衍生自任选取代的噻唑的二价残基; Y 为化学键、低级亚烷基、低级亚烯基或-CONH-; Z 为下式基团:其中 R^2 为下式基团: -A-B-D-E,

15 其中 A 为化学键、低级亚烷基、-NH-或-SO2-;

B 为化学键、低级亚烷基、-CO-或-O-;

D 为化学键、低级亚烷基、-NH-或-CH2NH-;

E 为任选保护的氨基、-N=CH2、



20 其中

 Q 为-S-或-NH-; R^3 为氢、低级烷基、低级烷硫基或-NH-R4, 其中 R^4 为氢、-NH2 或低级烷基;

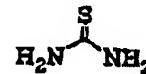
所述方法包括至少一个选自(i)-(v)的步骤:

25 (i) 使化合物(I):

+852 2827 5309

200480007682.3

权利要求书 第4/8页



与化合物(2)或其盐反应：

其中 L_1 为离去基团， Z 为上文的定义；

5 (ii) 使化合物(3)或其盐： $\text{H}_2\text{N}-\text{X}-\text{Z}$ ， 其中 X 和 Z 为上文的定义，与化合物(4)反应： R^1-L_2 ， 其中 R^1 为上文的定义， L_2 为离去基团；

(iii) 使化合物(6)或其盐： $\text{R}^1-\text{NH}-\text{X}-\text{CHO}$ ， 其中 R^1 和 X 为上文的定义，与化合物(7)或其盐反应： $\text{L}_3-\text{CH}_2-\text{Z}$ ， 其中 L_3 为离去基团， Z 为上文的定义；

10 (iv) 将化合物(10)或其盐： $\text{R}^1-\text{NH}-\text{X}-(\text{低级亚烯基})-\text{Z}$ ， 其中 R^1 、 X 和 Z 为上文的定义，还原为化合物(11)或其盐： $\text{R}^1-\text{NH}-\text{X}-(\text{低级亚烷基})-\text{Z}$ ， 其中 R^1 、 X 和 Z 为上文的定义；

15 (v) 使化合物(12)或其盐： $\text{R}^1-\text{NH}-\text{X}-\text{COOH}$ 或其反应性衍生物，其中 R^1 和 X 为上文的定义，与化合物(13)或其盐反应： $\text{L}_4-\text{NH}-\text{Z}$ ， 其中 L_4 为氢原子或保护基团， Z 为上文的定义。

9. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐在制备作为 VAP-1 抑制剂的药物中的用途。

10. 权利要求 9 的用途，其中所述化合物为

20 $\text{N}-\{4-[2-(4-\{\text{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}\text{苯基})\text{乙基}]-1,3-\text{噻唑-2-基}\}$ 乙酰胺，

$\text{N}-\{4-[2-(4-\{\text{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}\text{苯基})\text{乙基}]-5-[4-(\text{甲基磺酰基})\text{苄基}]-1,3-\text{噻唑-2-基}\}$ 乙酰胺，

$\text{N}-\{4-[2-(4-\{\text{[肼基(亚氨基)甲基]氨基}\text{苯基})\text{乙基}]-5-[4-(\text{甲基磺酰基})\text{苄基}]-1,3-\text{噻唑-2-基}\}$ 乙酰胺，

25 $\text{N}-\{4-[2-(4-\{\text{[肼基(亚氨基)甲基]氨基}\text{苯基})\text{乙基}]-1,3-\text{噻唑-2-基}\}$ 乙酰胺，或

$\text{N}-\{4-[2-[4-(2-\{\text{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}\text{乙基})\text{苯基}]\text{乙基}]-1,3-\text{噻}$

+852 2827 5309

200480007682.3

权利要求书 第5/8页

唑-2-基)乙酰胺。

11. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗 VAP-1 相关疾病。

12. 权利要求 11 的用途，其中所述 VAP-1 相关疾病选自肝硬化，
5 基本稳定的高血压、糖尿病、关节病、(糖尿病、动脉粥样硬化和高
血压的)内皮损伤、糖尿病和尿毒症伴有的心血管疾病、痛风及关节
炎性疼痛、(糖尿病患者的)视网膜病、(结缔组织)炎性疾病或病症(类
风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、骨关节炎或退行性
骨关节病、莱特尔综合征、干燥综合征、贝切特氏综合征、复发性
10 多软骨炎、全身性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化、嗜酸细
胞性筋膜炎、多肌炎、皮肌炎、风湿性多肌痛、血管炎、颤动脉炎、
结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿症、混合性结缔组织病以及幼年
型类风湿性关节炎)、胃肠炎性疾病或病症[克罗恩氏病、溃疡性结肠
炎、肠易激综合征(结肠痉挛)、肝纤维变性疾病、口腔粘膜炎症(口
15 腔炎)以及复发性口疮性口炎]、中枢神经系统炎性疾病或病症(多发
性硬化、阿耳茨海默氏病以及缺血性脑中风伴有的缺血-再灌注损
伤)、肺部炎性疾病或病症(哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性
肺病)、(慢性)皮肤炎性疾病或病症(银屑病、过敏性病变、扁平苔藓、
20 玫瑰糠疹、接触性皮炎、特应性皮炎、毛发红糠疹)、碳水化合物代
谢性疾病(糖尿病及糖尿病的并发症，包括微血管和大血管疾病(动脉
粥样硬化、血管性视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征和神经
病(多神经病、单神经病和自主神经病)、足溃疡、关节问题以及感染
风险增高))、脂肪细胞分化或功能或者平滑肌细胞功能异常性疾病(动
脉粥样硬化和肥胖症)、血管病[粥样硬化性动脉硬化、非粥样硬化性
25 动脉硬化、心脏局部缺血(包括心肌梗塞)和外周动脉阻塞、雷诺氏病
和现象、血栓闭塞性血管炎(伯格氏病)]、慢性关节炎、炎性肠病、
皮肤病、糖尿病、SSAO 介导性并发症[糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病
(IDDM)和非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM))和血管并发症(心脏病发

+852 2827 5309

200480007682.3

权利要求书 第6/8页

作、心绞痛、中风、截肢、失明和肾衰竭)]和黄斑水肿(糖尿病性和非糖尿病性黄斑水肿)。

13. 权利要求 12 的用途，其中所述 VAP-1 相关疾病是黄斑水肿。

14. 权利要求 13 的用途，其中所述黄斑水肿是糖尿病性黄斑水肿。
5

15. 权利要求 13 的用途，其中所述黄斑水肿是非糖尿病性黄斑水肿。

16. 一种 VAP-1 抑制剂，其包含权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

10 17. 一种预防或治疗黄斑水肿的方法，该方法包括给予需要这种治疗的接受者足量的 VAP-1 抑制剂以治疗所述接受者的黄斑水肿。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述 VAP-1 抑制剂是

N-[4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺，

15 N-[4-[2-(4-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺，

N-[4-[2-(4-{[肼基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-5-[4-(甲基磺酰基)苄基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺，

20 N-[4-[2-(4-{[肼基(亚氨基)甲基]氨基}苯基)乙基]-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺，或

N-(4-{2-[4-(2-{[氨基(亚氨基)甲基]氨基}乙基)苯基]乙基}-1,3-噻唑-2-基)乙酰胺，

或者它们的药学上可接受的盐。

25 19. 一种预防或治疗 VAP-1 相关疾病的方法，该方法包括给予哺乳动物有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述 VAP-1 相关疾病选自肝硬化、基本稳定的高血压、糖尿病、关节病、(糖尿病、动脉粥样硬化和高血压的)内皮损伤、糖尿病和尿毒症伴有的心血管疾病、痛风及关节

+852 2827 5309

200480007682.3

权利要求书 第7/8页

炎性疼痛、(糖尿病患者的)视网膜病、(结缔组织)炎性疾病或病症(类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎和骨关节炎或退行性骨关节病、莱特尔综合征、干燥综合征、贝切特氏综合征、复发性多软骨炎、全身性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、系统性硬化、嗜酸细胞性筋膜炎、多肌炎、皮肌炎、风湿性多肌痛、血管炎、颤动脉炎、结节性多动脉炎、韦格内氏肉芽肿症、混合性结缔组织病以及幼年型类风湿性关节炎)、胃肠炎性疾病或病症[克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征(结肠痉挛)、肝纤维变性疾病、口腔粘膜炎症(口腔炎)以及复发性口疮性口炎]、中枢神经系统炎性疾病或病症(多发性硬化、阿耳茨海默氏病以及缺血性脑中风伴有的缺血-再灌注损伤)、肺部炎性疾病或病症(哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病)、(慢性)皮肤炎性疾病或病症(银屑病、过敏性病变、扁平苔藓、玫瑰糠疹、接触性皮炎、特应性皮炎、毛发红糠疹)、碳水化合物代谢性疾病(糖尿病和糖尿病的并发症，包括微血管和大血管疾病(动脉粥样硬化、血管性视网膜病、视网膜病、肾病、肾病综合征和神经病(多神经病、单神经病和自主神经病)、足溃疡、关节问题以及感染风险增高))、脂肪细胞分化或功能或者平滑肌细胞功能失常性疾病(动脉粥样硬化和肥胖症)、血管病[粥样硬化性动脉硬化、非粥样硬化性动脉硬化、心脏局部缺血(包括心肌梗塞)和外周动脉阻塞、雷诺氏病和现象、血栓闭塞性血管炎(伯格氏病)]、慢性关节炎、炎性肠病、皮肤病、糖尿病、SSAO 介导性并发症[糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM))和血管并发症(心脏病发作、心绞痛、中风、截肢、失明和肾衰竭)]和黄斑水肿(糖尿病性和非糖尿病性黄斑水肿)。

21. 权利要求 20 的方法，其中所述 VAP-1 相关疾病是黄斑水肿。
22. 权利要求 21 的方法，其中所述黄斑水肿是糖尿病性黄斑水肿。
23. 权利要求 21 的方法，其中所述黄斑水肿是非糖尿病性黄斑

+852 2827 5309

200480007682.3

说 明 书 第20/236页

根据本发明给予接受者(例如包括人的动物，特别是人)的 VAP-1 抑制剂剂量应该足以在合理的时间内在接受者上实现所需的反应。本领域熟练技术人员能够理解剂量将取决于各种因素，包括使用的具体 VAP-1 抑制剂的强度、接受者的年龄、物种、病症或疾病及体重、以及 VAP-1 相关疾病的程度。剂量大小还取决于给药的途径、时间和频率；可能伴随给予特定 VAP-1 抑制剂的任何副作用的存在状态、性质及程度；以及所需的生理效果。本领域普通技术人员能够理解不同的病症或疾病可能需要涉及多次给药的长期治疗。

合适的剂量和剂量方案可以通过本领域普通技术人员已知的常规范围寻找技术来确定。通常，最初使用小于化合物最佳剂量的较小的剂量治疗。此后，剂量以小增量递增直到在这种情况下达到最佳效果。

通常，可以给予的 VAP-1 抑制剂剂量为约 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /天至约 300 mg/kg /天，优选约 0.1 mg/kg /天至约 10 mg/kg /天，所述剂量以每天一剂或者 2-4 剂或者持续给予的方式用药。

本发明方法中使用的药用组合物优选包含“药学上可接受的载体”以及一定量的活性成分 VAP-1 抑制剂，所述一定量足以预防性或治疗性治疗 VAP-1 相关疾病(尤其是黄斑水肿)。载体可以是任何常规使用的载体，仅仅受化学物理学因素(例如溶解性以及与所述化合物没有反应性)以及给药途径的限制。

VAP-1 抑制剂可以不同的方式用药以达到所需的 VAP-1 抑制效果。VAP-1 抑制剂可以单独给予或者结合药学上可接受的载体或稀释剂给予，所述载体或稀释剂的特性和性质由所选抑制剂的溶解性和化学特性、所选的给药途径以及标准药物实践确定。VAP-1 抑制剂可以固体剂型(例如胶囊剂、片剂、散剂)或液体剂型(例如溶液剂或混悬剂)口服给药。所述抑制剂还可以无菌溶液剂或混悬剂胃肠外注射给药。固体口服剂型可以包含常规赋形剂，例如乳糖、蔗糖、硬脂酸镁、树脂等原料。液体口服剂型可以包含各种调味剂、着色

+852 2827 5309

200480007682.3

说 明 书 第21/236页

剂、防腐剂、稳定剂、增溶剂或悬浮剂。胃肠外制剂是无菌水性或非水性的溶液剂或混悬剂，它们可以包含各种防腐剂、稳定剂、缓冲剂、增溶剂或悬浮剂。如果需要，可以加入诸如盐水或葡萄糖的添加剂使得溶液等渗。

5 本发明方法还涉及联合给予其它药用活性化合物。“联合给予”是指在给予上述 VAP-1 抑制剂之前、同时(例如与 VAP-1 抑制剂结合为同一制剂或者为彼此独立的制剂)或之后给予。例如可以联合给予皮质甾类(强的松、甲基强的松龙、地塞米松或曲安奈德)或者非皮质甾类抗炎化合物(例如布洛芬或氟比洛芬)。类似地，可以联合给予维生素类和无机物类(例如锌)、抗氧化剂(例如类胡萝卜素，例如叶黄素类胡萝卜素，如玉米黄质或黄体制剂)以及微量营养。

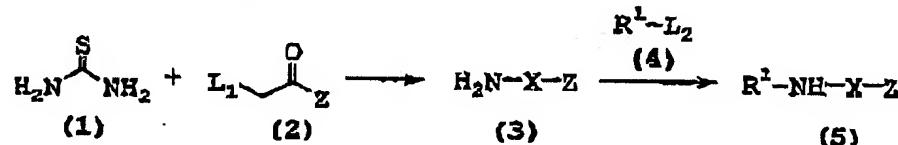
10 此外，本发明 VAP-1 抑制剂可用于制备例如治疗性或预防性药物，所述药物用于治疗 VAP-1 相关疾病。

15 化合物(I)的制备方法

化合物(I)根据(但不限于)以下方法制备。本领域熟练技术人员能够理解这些方法可以根据本身已知的常规方法改进。

方法 A:

20 合成 Y 为化学键的化合物(I)



其中

L₁ 为离去基团，例如卤素(例如氯、溴、碘)；

Z 为上文的定义；

25

X 为上文的定义，在这种情况下为

